

Министерство образования и науки РФ

ФГАОУ ВПО УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПЕРВОГО ПРЕЗИДЕНТА РОССИИ Б.Н.ЕЛЬЦИНА

УДК 547

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по науке

_____ Кружаев В.В.

“ ____ ” _____ 2013 г.

ОТЧЕТ

О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

в рамках выполнения п. 2.1.2.1. Плана реализации мероприятий Программы развития
УрФУ на 2013 год

ПО ТЕМЕ:

**Синтез различных гетероциклических структур с помощью
трехкомпонентной реакции изонитрилов с олефинами и нитрофенолами**
(Заключительный)

Заведующий кафедрой ТОС
д-р хим. наук, проф.

В.А. Бакулев

Научный руководитель
д-р хим. наук, проф.

В.С. Мокрушин

Исполнитель

М.Н. Иванцова

Екатеринбург 2013

Реферат

1. **ФИО автора (ов):** Иванцова Мария Николаевна

Ivantsova Maria Nikolaevna

2. **Аннотация:** Мультикомпонентные реакции изонитрилов широко используются в органическом синтезе, так как они позволяют синтезировать соединения с образованием новых связей углерод-углерод в одну стадию, при комнатной температуре без выделения промежуточных аддуктов.

Данный проект является логичным продолжением диссертационной работы соискателя, которая была посвящена реакциям Уги и Пассерини в различных средах и в присутствии катализаторов.

Проведено более детальное изучение трехкомпонентной реакции изонитрилов с активированными олефинами и разнообразными нитрофенолами на границе раздела фаз органический растворитель-вода.

Multicomponent reactions based on isonitriles commonly used in organic synthesis because they synthesize the compounds forming new carbon-carbon bonds in one step at room temperature, without isolating the intermediate adduct .

This project is a logical continuation of the applicant's dissertation, which was dedicated to the Passerini and Ugi reactions in different solutions and in the presence of catalysts.

We have carried out a detailed study threecomponent reaction of isonitriles with activated olefins and various nitrophenols at the interface of organic solvent-water.

3. **Ключевые слова:** химия гетероциклических соединений, мультикомпонентные реакции, изонитрилы, катализ и катализаторы, оксиндолы, каликсарены, селективность

chemistry of heterocyclic compounds, multicomponent reactions, isonytriles, catalysis and catalysts, oxindole, calixarenes, selectivity

4. Тема отчета: Синтез различных гетероциклических структур с помощью трехкомпонентной реакции изонитрилов с олефинами и нитрофенолами

The synthesis of various heterocyclic structures based on three-component reaction of isonitriles with olefins and nitrophenols

Содержание

Реферат	2
Введение.....	5
Основная часть	6
1. Исследование трехкомпонентной реакции изонитрилов с активированными олефинами и нитрофенолами.....	8
2. Модификация трехкомпонентной реакции изонитрилов с олефинами и производными каликс[4]аренов	17
3. Синтез производных оксиндолов с помощью трехкомпонентной реакции изонитрилов	19
Заключение	22
Список использованных источников	24

Введение

Мультикомпонентные реакции изонитрилов широко используются в органическом синтезе, так как они позволяют синтезировать соединения с образованием новых связей углерод-углерод в одну стадию, при комнатной температуре без выделения промежуточных аддуктов. Интерес к этим реакциям подтверждается растущим количеством публикаций на эту тему, а также успехом нескольких международных конференций, посвященных мультикомпонентным реакциям.

В настоящее время МКР, то есть реакции, проходящие при непосредственном смешении трех и более реагентов, рассматриваются как один из наиболее перспективных методов повышения эффективности органического синтеза. Эти реакции используются в различных областях органической химии: поиске потенциальных биологически активных веществ, создании новых материалов, биохимии.

Мультикомпонентные реакции изонитрилов – важная группа реакций, которая широко используется в практике органического синтеза для синтеза самых разнообразных структур.

Основная часть

Проект направлен на решение фундаментальной проблемы органической химии, которая связана с поиском методов эффективного синтеза различных сложных карбо- и гетероциклических структур в одну стадию, без выделения каких-либо промежуточных продуктов.

Перспективным направлением является применение гетерогенных сред и мицеллярных растворов для катализа мультикомпонентных реакций изонитрилов. Мультикомпонентные реакции изонитрилов широко используются в органическом синтезе, так как они позволяют синтезировать соединения с образованием новых связей C–C в одну стадию.

Главным объектом исследований нашей группы являются изонитрилы. Уникальные свойства этих соединений и их способность вступать в разнообразные МКР сделали изонитрилы идеальными реагентами для органического синтеза, комбинаторной и фармацевтической химии. Наша группа достигла значительных успехов в области химии изонитрилов. Обнаружены оригинальные варианты реакции Уги, разработаны методы синтеза производных индола, хинолина, семичленных неароматических гетероциклических структур. Кроме того, нами было обнаружено значительное ускорение четырехкомпонентных и трехкомпонентных реакций Уги и Пассерини в присутствии воды, поверхностно-активных веществ и нуклеофильных добавок. В ряде случаев наблюдалось ускорение реакции в 200 и более раз, что позволило обнаружить несколько новых реакций данного типа. Кроме того, нами была обнаружена новая трехкомпонентная реакция изонитрилов, гем-диактивированных олефинов и 4-нитрофенола, который использовался в качестве стандартной нуклеофильной добавки.

Проведение мультикомпонентных реакций на границе раздела фаз органика-вода может решить сразу несколько проблем.

Во-первых, появляется возможность совмещения синтеза и скрининга органических веществ, что ускоряет поиск новых потенциальных биологически активных соединений.

Во-вторых, данная методика позволяет избавиться от стадий выделения и очистки полученных соединений.

В-третьих, появляется возможность контролировать ход, селективность процесса синтеза, а также выходы целевых продуктов.

Необходимо отметить, что МКР находят широкое применение в поиске новых лекарственных средств и материалов, причем многие варианты реализованы в промышленном масштабе. Например, было показано, что оксиндолы показывают интересные биологические свойства (антибактериальная, противовирусная, противовоспалительная и противоопухолевая активности). Кроме того, они используются в качестве предшественников для большинства известных лекарственных средств, а также находят свое применение и в промышленности.

1. Исследование трехкомпонентной реакции изонитрилов с активированными олефинами и нитрофенолами

Основная идея проекта состоит в проведении детального изучения обнаруженной нами трехкомпонентной реакции изонитрилов с активированными олефинами и нитрофенолами с целью синтеза новых гетероциклических соединений, которые являются потенциально биологически активными веществами (например, 2-оксиндолы).

Ранее нашей исследовательской группой была открыта новая трехкомпонентная реакция с участием активированных олефинов **1** и изонитрилов **2** и 4-нитрофенола **3** в качестве нуклеофильной добавки (схема 1) ¹.

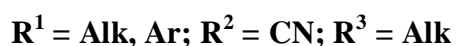
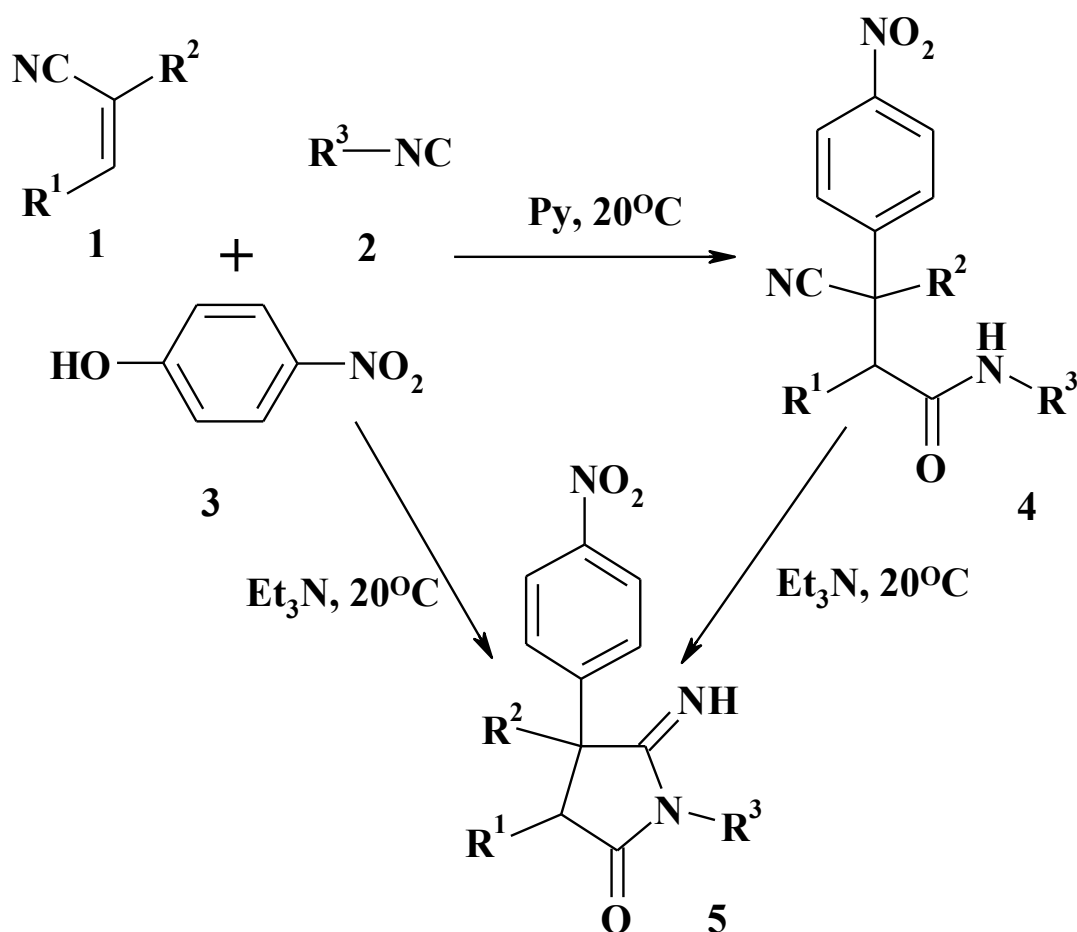


Схема 1. Трехкомпонентная реакция изонитрилов с гем-диактивированными олефинами и 4-нитрофенолом

Использование нуклеофильных добавок позволяет значительно повысить эффективность синтезов, стабилизировать аддукты изонитрилов с активированными олефинами, которые можно рассматривать в качестве аналогов карбонильных соединений или азометинов.

При проведении данной реакции было обнаружено, что 4-нитрофенол выступает в качестве одного из реагентов в реакции и включается в конечную структуру **4** и **5**, что было доказано методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C (рис. 1), масс-спектрометрии и данными элементного анализа.

Потенциал этой реакции весьма значителен, так как она открывает путь к замещенным пропионамидам **4**, которые могут найти широкое применение в синтезе самых разнообразных органических соединений (например, оксиндолов). Реакция идет с хорошими выходами. Так, выходы продуктов **4** составляют 46 – 85 %, а соединений **5** 15 – 85 %.

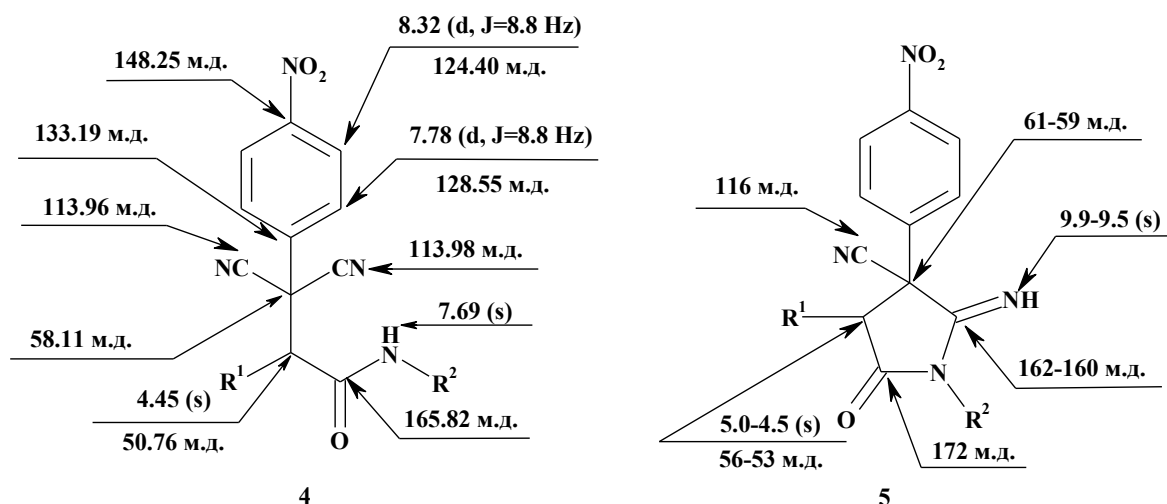


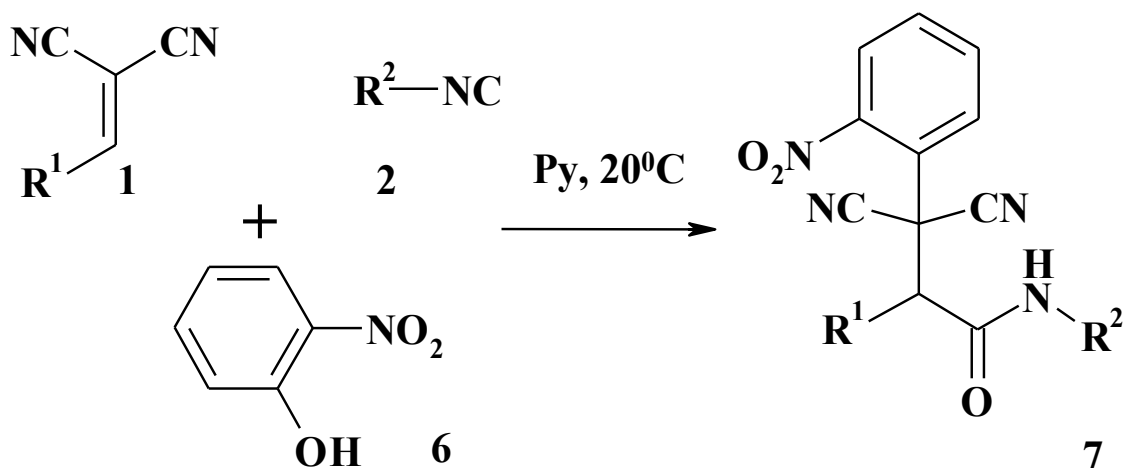
Рис.1. Спектральные характеристики (ЯМР ^{13}C и ^1H) пропионамидов **4** и **5**

Таким образом, наши исследования позволили выявить условия, при которых возможно контролировать ход данной трехкомпонентной реакции.

Основное внимание нами было уделено изучению влияния заместителей в исходных соединениях, а именно активированных олефинах и нитрофенолах, на ход и селективность реакции, на время протекания данной реакции, а также выходы целевых продуктов.

На первом этапе нами было проведено исследование влияния заместителей в феноле (использование 2-нитрофенола и пентафторфенола вместо 4-нитрофенола). Было обнаружено, что в реакции с пентафторфенолом образуется большое количество побочных продуктов, разделить которые хроматографически не удалось.

При проведении конденсации с 2-нитрофенолом **6** были впервые синтезированы пропионамиды **7**, которые при восстановлении нитрогруппы приводят к 2-оксиндолам (схема 2).



$\text{R}^1 = (\text{a}): 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4; (\text{b}): \text{Ph}; (\text{c}): i\text{-Pr}; (\text{d}): 3\text{-OMe-C}_6\text{H}_4$.

$\text{R}^2 = (\text{a}): \text{адамантил}; (\text{b}): t\text{-Bu}; (\text{c}): \text{циклогексил}; (\text{d}): \text{метоксиэтил}$.

Схема 2. Трехкомпонентная конденсация с 2-нитрофенолом

Строение полученных соединений **7** доказано с помощью данных спектроскопии ПМР, масс-спектрометрии и данных рентгеноструктурного анализа (рис. 2).

Так, в спектре ПМР соединения **7-3** в ароматической области имеются сигналы протонов 2-нитрофенола в виде двух дублет-дублетов при 8.16 и 7.95 м.д. с КССВ 7.6/1.5 Гц и 7.9/1.5 Гц, а также мультиплета двух протонов в области 7.74-7.89 м.д. Далее на спектре наблюдаются синглет NH-протона при 7.63 м.д., дублет СН-протона при 3.43 м.д. с КССВ 8.0 Гц и мультиплет СН-протона в области 2.32-2.41 м.д. Оставшиеся протоны проявляются в виде двух дублетов при 1.25 и 1.09 м.д. с КССВ 6.7 Гц двух CH_3 -групп и одного синглета при 0.96 м.д. трех CH_3 -групп.

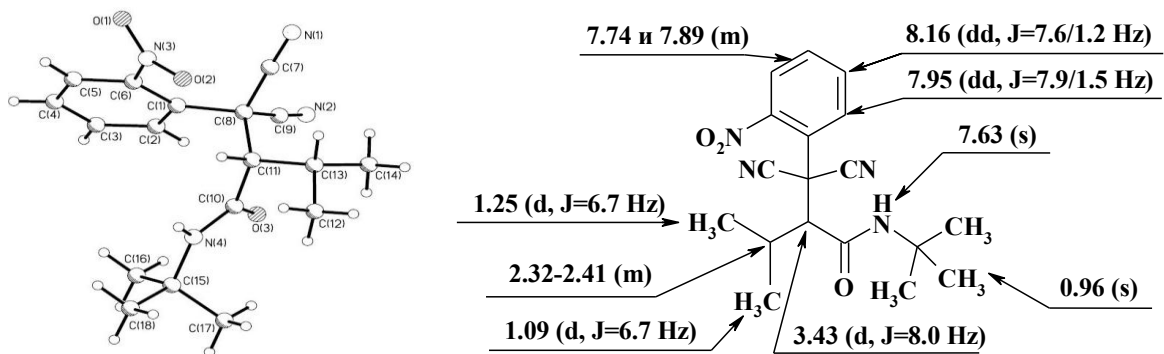


Рис. 2. Спектральные характеристики пропионамидов **7-3**

Так, например, было обнаружено, что в реакции с пентафторфенолом образуется большое количество побочных продуктов, разделить которые хроматографически не удалось. В дальнейшем планируется провести оптимизацию данной реакции.

Кроме того, нами было проведено исследование данной трехкомпонентной реакции с ароматическими изонитрилами. Было обнаружено, что в отличие от реакции с алифатическими изонитрилами наряду с целевыми продуктами образуется большое количество побочных продуктов, хроматографически отделить которые не удалось.

Следующим этапом наших исследований стало изучение влияния заместителей в активированном олефине.

Нами была проведена реакция с различными производными цианокоричной кислоты **8**, содержащими эфирную группу, алифатическими изонитрилами **2** и 2-нитрофенолом **6** в аналогичных условиях (схема 3)².

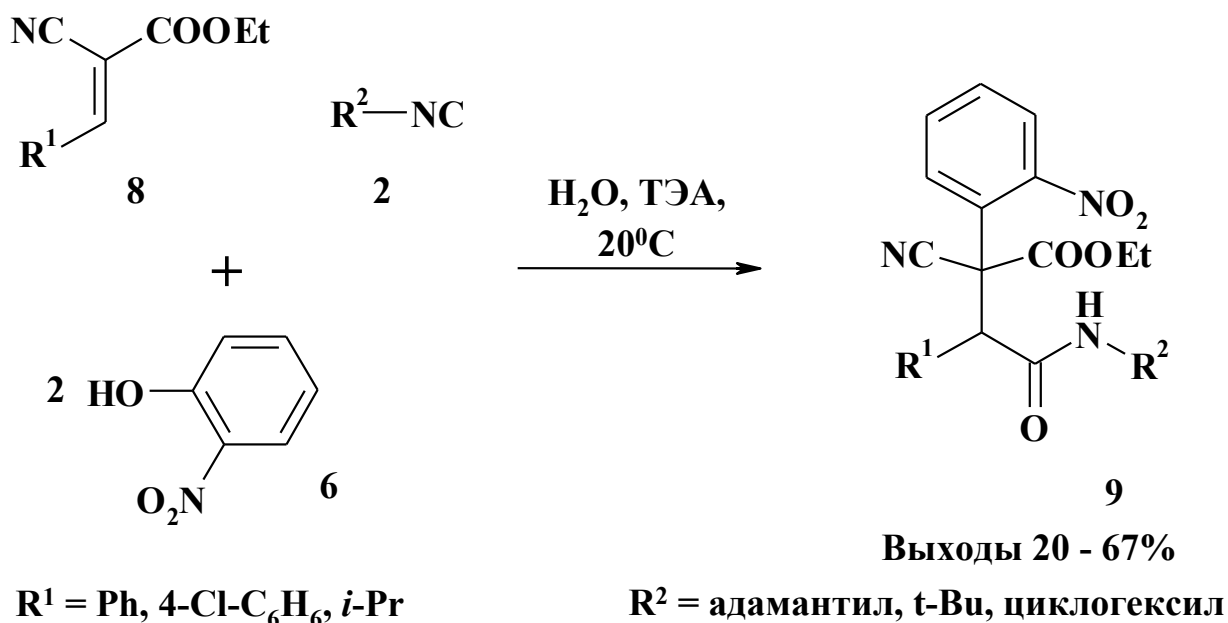


Схема 3. Трехкомпонентная реакция с производными цианокоричной кислоты

В результате были получены различные производные пропионамида **9**, строение которых было доказано с помощью данных спектроскопии ЯМР ^1H (рис. 3).

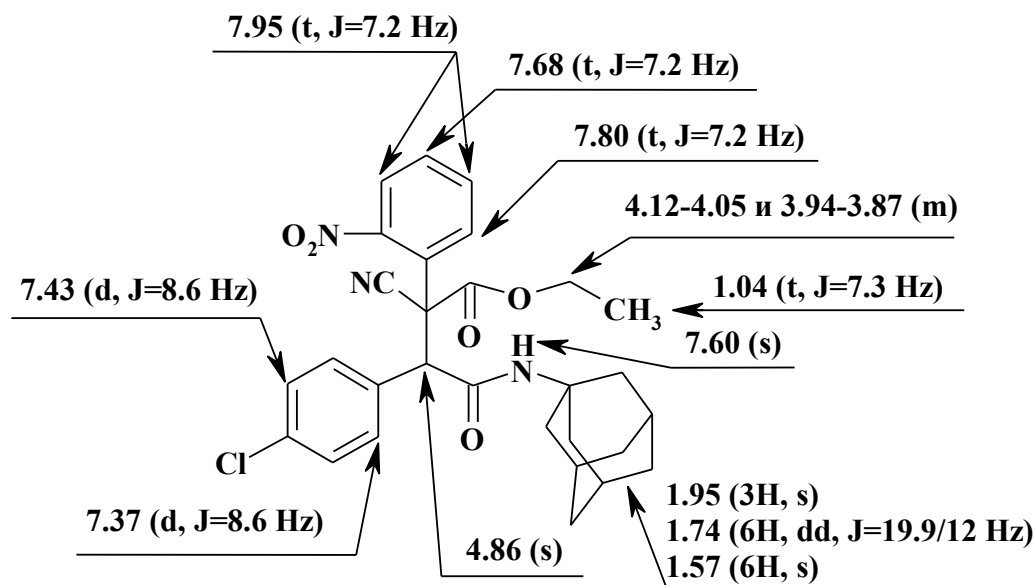


Рис. 3. Спектр ЯМР ^1H пропионамидов **9-1**

Так, например, в спектре ЯМР ^1H соединения **9-1** в ароматической области имеются сигналы протонов 2-нитрофенола в виде трех триплетов при 7.95, 7.68 и 7.80 м.д. с КССВ 7.2 Гц. Также в спектре присутствуют сигналы протонов арильного фрагмента в виде двух дублетов при 7.37 и 7.43 м.д. с КССВ 8.6 Гц. Далее на спектре наблюдаются синглет NH-протона при 7.60 м.д. и CH -протона при 4.86 м.д. Протоны CH_2 -группы регистрируются в области 4.12-4.05 и 3.94-3.87 м.д. в виде мультиплета. Оставшиеся протоны проявляются в виде двух синглетов при 1.95 и 1.57 м.д. и одного дублет-дублета при 1.74 м.д. с КССВ 19.9/12 Гц соответствующих адамантановому кольцу, а также в виде триплета при 1.04 м.д. с КССВ 7.3 Гц CH_3 -группы.

В таблице 1 представлена зависимость выхода (в %) пропионамидов от строения используемых олефинов и изонитрилов.

Таблица 1

Трехкомпонентная реакция изонитрилов с активированными олефинами и
2-нитрофенолом

Соединение №	R ¹	R ²	Катализатор	Выходы, (%)
1	2	4	5	6
9-1	4-Cl-C ₆ H ₄	1-Адамантил	ТЭА	67,0
9-2	Ph	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	ТЭА	45,9
9-3	Ph	<i>t</i> -Bu	ТЭА	20,4
9-4	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	ТЭА	19,8
9-5	<i>i</i> -Pr	1-Адамантил	ТЭА	20,1
7-1	Ph	<i>t</i> -Bu	Пиридин	32,0
7-2	4-Cl-C ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	Пиридин	36,7
7-3	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	Пиридин	52,4
7-4	<i>i</i> -Pr	1-Адамантил	Пиридин	66,4
7-5	<i>i</i> -Pr	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	Пиридин	26,0
7-6	3-OMe- C ₆ H ₄	1-Адамантил	Пиридин	28,0
7-7	3-OMe- C ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	Пиридин	44,8
7-8	<i>i</i> -Pr	CH ₃ O(CH ₂) ₂	Пиридин	41,6

При анализе таблицы 1 было обнаружено, что наилучшие выходы были получены при использовании 1-адамантил-, *трет*-бутил- и метоксиэтилизонитрилов. Значительно хуже реакции идут с циклогексилизонитрилом.

Чем объемнее заместитель у изонитрила (например, адамантановое кольцо, *трет*-бутиловый фрагмент), тем больше вероятность, что конечный продукт **7** и **9** выпадет в осадок. В большинстве случаев выделение конечных продуктов было осуществлено с помощью флэш-хроматографии.

Относительно невысокий первоначальный выход продуктов проведенных реакции (30-35%) удалось увеличить до 85-95% при проведении оптимизации данной реакции путем замены растворителя на смесь ацетонитрил-вода-пиридин (триэтиламин).

При этом в воде реакция протекает медленно, из-за низкой растворимости исходных реагентов, а в пиридине (триэтиламине) наблюдается образование сложной смеси продуктов. Таким образом, меняя соотношение компонентов в данной смеси, нам

удалось добиться максимального выхода конечного продукта в каждой конкретной реакции.

Следующим этапом наших исследований стало изучение МКР с различными замещенными нитрофенолами и гетероциклическими фенолами, причем изонитрилы и олефины также варьировались. Условия проведения реакций были аналогичными, как в случае с 2- и 4-нитрофенолом. Нами была проведена серия опытов с 2-гидроксипиридо[1,2-а]пиримидин-4-оном, тиобарбитуратовой кислотой, β -нафтолом, 2,4,6-тринитрофенолом, 2,6-дибром-4-нитрофенолом, 2-амино-4-хлорфенолом, α -толуентиолом, 4-фтортиофенолом. В некоторых случаях проходила реакция между фенолом и катализатором (пиридином или ТЭА), в результате которой в осадок выпадала соль. Большинство же целевых продуктов не выпадало в осадок, а по данным тонкослойной хроматографии в реакционной смеси было слишком много побочных соединений, поэтому выделение индивидуальных продуктов с помощью флэш-хроматографии не дало удовлетворительных результатов.

В дальнейшем планируется провести оптимизацию условий для этой реакции.

При исследовании реакционной смеси в синтезе одного из целевых продуктов методом ЯМР ^1H спектроскопии были выявлены сигналы, соответствующие сигналам алифатических протонов имидата **10** (схема 4).

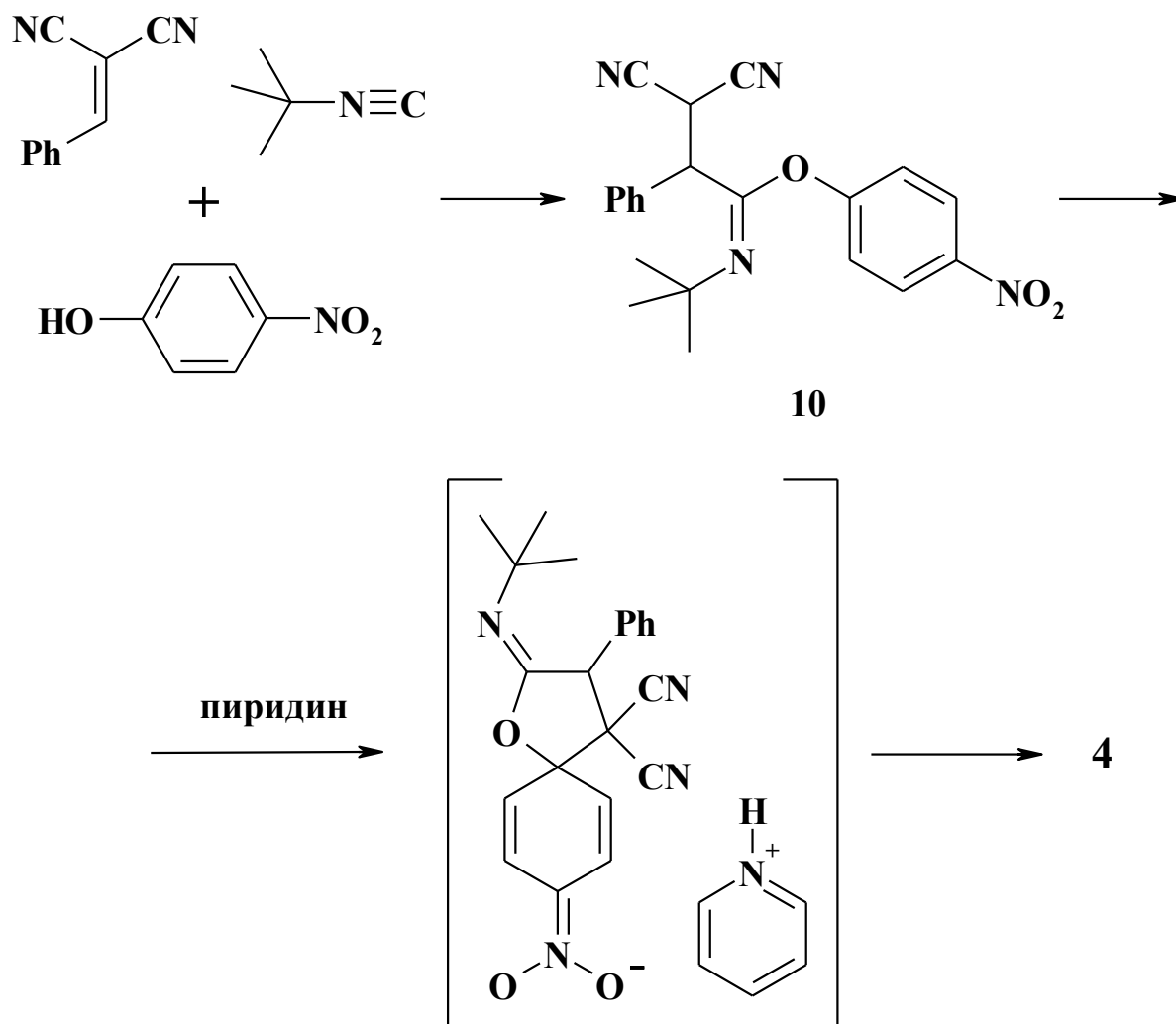


Схема 4. Химизм трехкомпонентной реакции изонитрилов, активированных олефинов и 4-нитрофенола

Таким образом, нами был предложен химизм данной реакции через первоначальное образование имидата **10** и последующее внутримолекулярное нуклеофильное замещение в ароматическом кольце фенола с переносом нитрофенильного фрагмента.

Первоначально, исследование данных трехкомпонентных реакций основывалось на результатах, полученных нами при проведении реакции Уги и Пассерини в воде, мицеллярных растворах и в присутствии нуклеофильных добавок. Поэтому, нами было продолжено изучение эффекта ускорения мультикомпонентных реакций в присутствии нуклеофильных добавок.

Начальные исследования показали, что реакция значительно (в десятки раз) ускоряется при добавлении воды по сравнению со стандартными органическими растворителями. Эти данные хорошо согласуются с результатами, полученными при проведении реакций Уги и Пассерини.

Кроме того, при использовании гетерогенных сред, содержащих воду, при проведении трехкомпонентных реакций изонитрилов наблюдается существенное повышение селективности реакций, а также повышение выхода целевых продуктов.

2. Модификация трехкомпонентной реакции изонитрилов с олефинами и производными каликс[4]аренов

Применение мультикомпонентных реакций в области нанокапсулирования позволило бы очень свободно моделировать поверхность капсул, вводить самые разные функциональные группы и прикреплять различные биомолекулы.

Следующим этапом данного проекта было использование в качестве одного из компонентов для мультикомпонентных реакций каликсаренов с нитрогруппой, содержащие гетероциклические фрагменты. Каликсарены являются уникальными соединениями, имеющими внутреннюю полость, при этом они доступны с коммерческой точки зрения или могут быть легко получены из дешевого сырья. Каликс[4]арены в последние два десятилетия широко используются в качестве строительных блоков для супрамолекулярной химии и применяются в конструировании молекулярных контейнеров – полости, капсулы и синтетические нанотрубки.

Нами была проведена трехкомпонентная реакция изонитрилов **2** с активированными олефинами **1** и каликсаренами **11** в качестве фенолов, содержащих нитрогруппу.

Реакцию проводили в таких же условиях, а именно при комнатной температуре и в присутствии пиридина. Однако ожидаемых целевых продуктов **12** выделить не удалось.

При использовании тонкослойной хроматографии для попытки идентификации продуктов была обнаружена смесь продуктов и исходных соединений, которую хроматографически разделить не удалось.

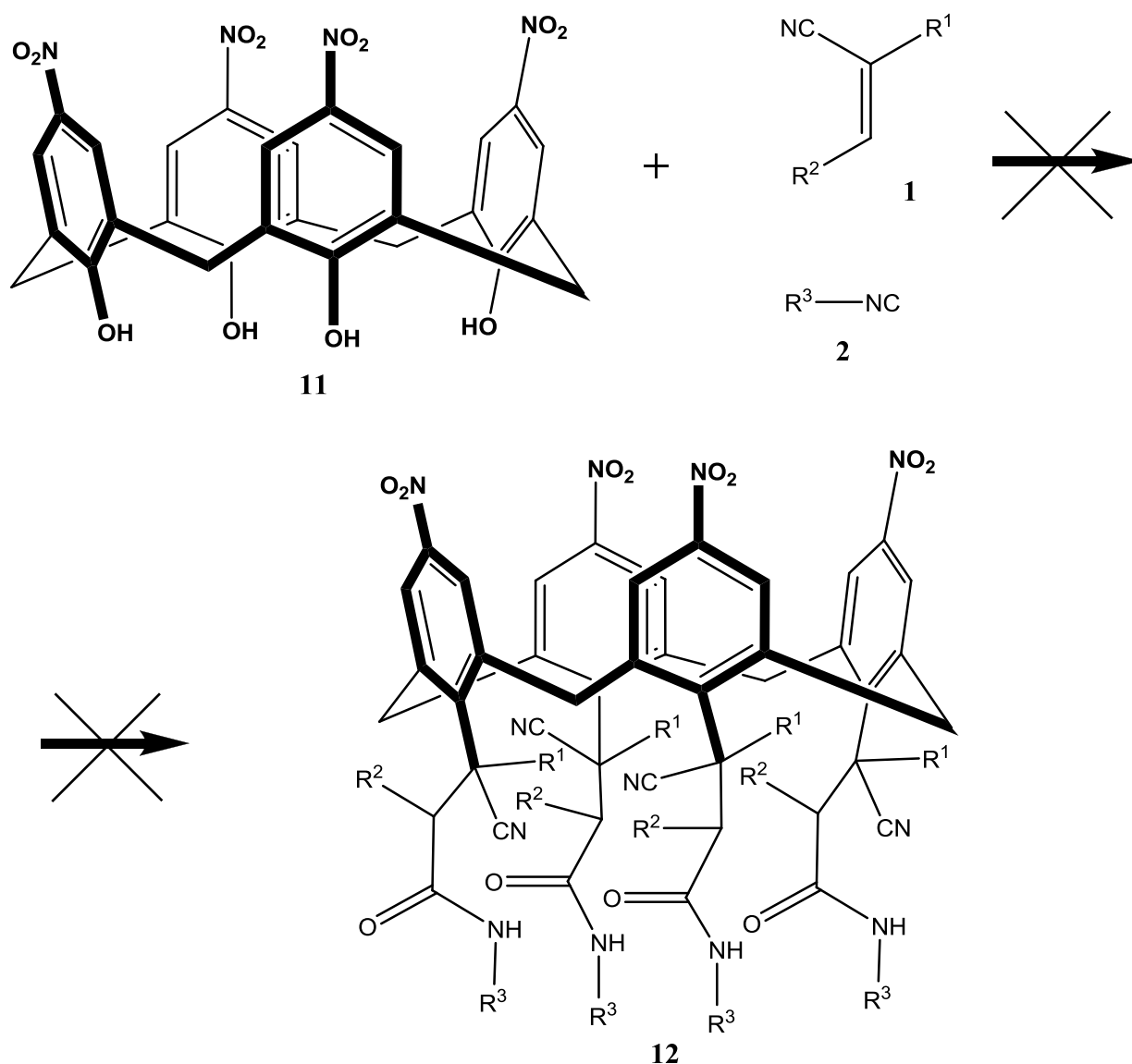


Схема 5. Трехкомпонентная реакция изонитрилов с активированными олефинами и каликсаренами

Скорее всего, каликсарену из-за своей стерически затрудненной структуры, не удастся вступить в реакцию с изонитрилами и олефинами при стандартных условиях, и проходит только двухкомпонентная реакция изонитрилов с олефинами.

Таким образом, в дальнейшем планируется подобрать такие условия для этой реакции, чтобы было возможным синтезировать целевые производные каликсаренов.

3. Синтез производных оксиндолов с помощью трехкомпонентной реакции изонитрилов

В настоящее время большое число публикаций посвящено производным оксиндолов. Интерес к оксиндолам вызван благодаря тому, что соединения этой группы проявляют разные виды биологической активности. Структуру оксиндола можно найти в гербицидах и алкалоидах, а его производные выступают интермедиатами в синтезе индольных алкалоидов (например, физостигмин). Однако все-таки чаще производные этой группы входят в состав лекарственных средств (например, ропинирол и зипразидон). Некоторые производные этого гетероцикла проявляют противоопухолевую активность, применяются в качестве ингибиторов ферментов, вызывают секрецию гормона роста.

Проведение трехкомпонентной реакции изонитрилов с 2-нитрофенолами и активированными олефинами является перспективным, т.к. восстановление нитрогруппы в соединениях **7** и **9** приведет к пропионамидам, содержащим аминогруппу **13**, способную к внутримолекулярной реакции с цианогруппой. В результате будут получены производные индола **14**, кислотный гидролиз которых приведет к оксиндолам **15** с различными заместителями R (схема б)³.

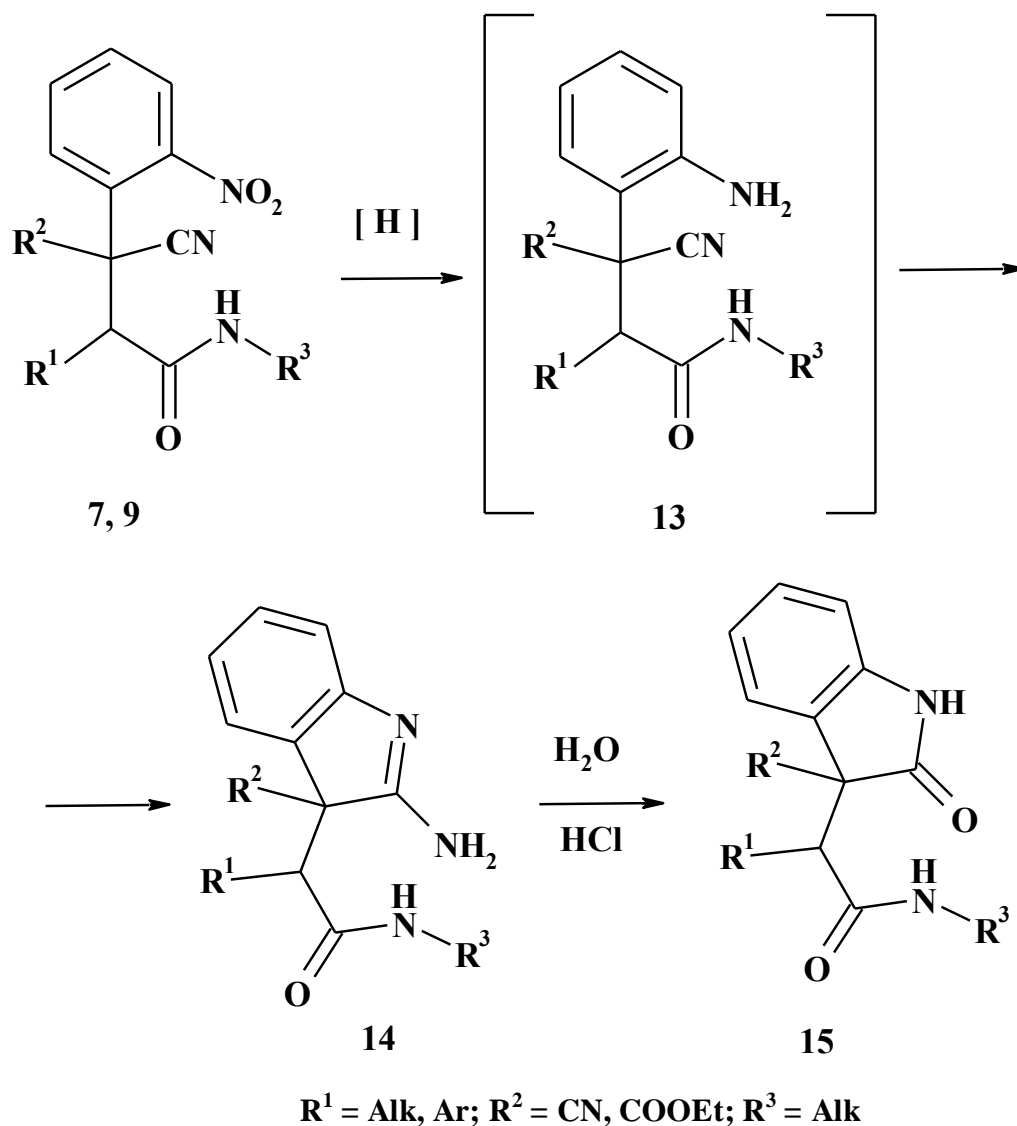


Схема 6. Принципиальная схема синтеза 2-оксиндолов

Нами была предложена принципиальная схема получения производных 2-оксиндолов. При восстановлении Zn в уксусной кислоте пропионамидов **7** и **9** были получены производные амининдола **14**, строение которых было доказано с помощью данных ИК и ЯМР ^1H спектроскопии.

Так например, в ИК-спектре соединения **14a** присутствуют характерные полосы поглощения NH_2 -группы в области 3400 см^{-1} и 1660 см^{-1} ; и отсутствует характеристическая полоса поглощения CN -группы в области $2260\text{--}2240\text{ см}^{-1}$, что позволило нам приписать полученному продукту структуру **14** (рис. 4).

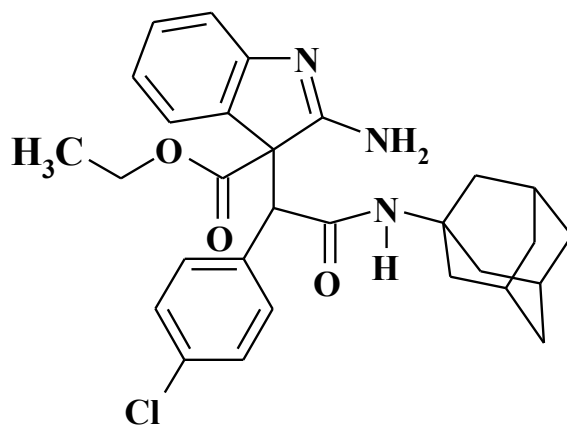


Рис. 4. Структурная формула продукта **14a**

Таким образом, гетероциклические вещества, которые были получены в ходе данной работы, представляют собой перспективные соединения не только с точки зрения биологической активности, но и с точки зрения их применения в промышленности.

В настоящее время продолжают работы по изучению границ и возможностей данной реакции для синтеза 2-оксиндолов. Кроме того, исследуются новые методы восстановления нитрогруппы и последующей циклизации в аминоксиды с целью оптимизации условий реакции и повышения выходов целевых продуктов.

Заключение

В рамках данной работы было проведено детальное исследование трехкомпонентной реакции изонитрилов с активированными олефинами и фенолами. Обнаружено, что с ароматическими изонитрилами данная конденсация не происходит. При проведении реакции с фенолами, имеющими электроно-донорные заместители, и с олефинами, содержащими гетероциклический фрагмент в своей структуре, образуется большое количество побочных продуктов, которые хроматографически не разделяются.

Разработан новый метод синтеза пропионамидов на основе трехкомпонентной реакции алифатических изонитрилов, 2-нитрофенола и олефинов, активированных одной или двумя цианогруппами.

Предложена новая принципиальная схема получения производных 2-оксиндола.

Кроме того, было показано, что реакция может быть значительно ускорена при использовании воды и нуклеофильных добавок. Предложен химизм данной реакции через образование промежуточного интермедиата – имидата.

Таким образом, нами было проведено более детальное изучение трехкомпонентной реакции изонитрилов с активированными олефинами и разнообразными нитрофенолами на границе раздела фаз органический растворитель-вода. Использование гетерогенных водных сред позволило развить новый эффективный подход к различным классам органических соединений, отказавшись от использования органических растворителей и стадий выделения промежуточных аддуктов и очистки конечных продуктов. Полученные результаты могут быть полезны при создании эффективных методик для получения большого ряда соединений при помощи мультикомпонентных реакций.

Таким образом, в ходе работы нами были синтезированы разнообразные карбо- и гетероциклические соединения, которые представляют интерес не только с точки зрения биологической активности, но и с точки зрения их применения в промышленности.

В ходе проекта были использованы различные методы органического синтеза и идентификации целевых структур, включая мультикомпонентные реакции, методы ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии, рентгеноструктурный анализ и др.

Результаты данной работы могут быть использованы другими исследователями, работающими в таких областях науки, как органическая, гетероциклическая, медицинская и комбинаторная химия, химия природных соединений, а также преподавателями в курсах, касающихся органической и биоорганической химии.

Результаты работы были доложены на третьей Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений», прошедшей в г. Пятигорске, и I научно-технической конференции магистрантов и аспирантов ведущих университетов России «Химия в федеральных университетах», прошедшей в Екатеринбурге.

Подготовлена к печати статья в *Известия Академии Наук*.

Список использованных источников

1. Mironov M.A., Ivantsova M.N., Mokrushin V.S. // Synlett. 2006. V. 4. P. 615.
2. Панфилова Ю.О., Иванцова М.Н., Миронов М.А. // Сборник тезисов докладов Третьей Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений». Ставрополь: издательство СКФУ, 2013. С-79 (с. 193)
3. Панфилова Ю.О., Иванцова М.Н., Миронов М.А., Мокрушин В.С. // Сборник материалов докладов I научно-технической конференции магистрантов и аспирантов ведущих университетов России «Химия в федеральных университетах». Екатеринбург: издательство УрФУ, 2013. С. 120-123